

AZAFOR

Azatioprina

50 compresse divisibili da 50 mg

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE AZAFOR 50mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa contiene 50mg di azatioprina. Per gli eccipienti vedere il paragrafo 6.1. **3. FORME FARMACEUTICHE** Compresse rivestite con film. Compresa rotonda, biconvessa, giallo pallido, con incisione "AZA", "50" e linea di rottura su un lato e liscia sull'altro lato. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Azafor è indicato nei regimi immunosoppressivi in aggiunta ad agenti immunosoppressivi che costituiscono il trattamento di base (immunosoppressione di base). Azafor è indicato in combinazione ad altri agenti immunosoppressivi per la profilassi del rigetto di trapianti in pazienti riceventi trapianti allogeneici di rene, fegato, cuore, polmone o pancreas. Azafor è indicato, sia da solo, sia in combinazione con corticosteroidi e/o altri farmaci e procedure, nelle forme gravi delle seguenti malattie, in pazienti intolleranti agli steroidi o steroido-dipendenti e nei quali la risposta terapeutica risulti inadeguata nonostante un uso di steroidi ad alte dosi: - artrite reumatoide attiva grave non controllabile da agenti meno tossici (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) - forme gravi o moderatamente gravi di malattie infiammatorie intestinali (malattia di Crohn o colite ulcerosa) - lupus eritematoso sistemico - dermatomiosite - epatite cronica attiva autoimmune - poliarterite nodosa - anemia emolitica autoimmune refrattaria - porpora trombocitopenica idiopatica cronica refrattaria. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Per uso orale. Le compresse di Azafor vanno ingerite con almeno un bicchiere di liquido (200ml). Le compresse vanno assunte durante i pasti. **Trapianto** A seconda del regime immunosoppressivo prescelto, il dosaggio giornaliero fino a 5mg/kg di peso corporeo può essere somministrato dal primo giorno di terapia. La dose di mantenimento può essere di 1-4mg/kg/die e va modificata in base alle condizioni cliniche ed alla tolleranza ematologica. **Altre condizioni** In generale, la dose iniziale è di 1-3mg/kg/die e va modificata in base alla risposta clinica (che può non essere evidente per settimane o mesi) ed alla tolleranza ematologica. Per il trattamento dell'epatite cronica attiva il dosaggio è solitamente compreso tra 1 e 1,5mg/kg/die. Nel momento in cui si evidenzia la risposta terapeutica va presa in considerazione la possibilità di ridurre il dosaggio di mantenimento alla dose minima efficace. Qualora non si evidenziasse miglioramenti della condizione del paziente entro 3-6 mesi, occorre prendere in considerazione la sospensione del farmaco. La dose di mantenimento richiesta può andare da meno di 1 a 3 mg/kg/die in funzione delle condizioni cliniche del paziente e della risposta individuale compresa la tolleranza ematologica. **Uso in pazienti con compromissione della funzione renale e/o epatica** In pazienti con disfunzione renale e/o disfunzione epatica da lieve a moderata, si devono utilizzare i dosaggi più bassi. L'Azatioprina è controindicata nell'insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). **Uso nei bambini e negli adolescenti** I dati sono insufficienti per raccomandare l'uso dell'Azatioprina per il trattamento dell'artrite cronica giovanile, del lupus eritematoso sistemico, della dermatomiosite e della poliarterite nodosa. Per le altre indicazioni, la dose consigliata per i bambini e gli adolescenti è la stessa di quella degli adulti. **Uso nell'anziano** Non sono disponibili informazioni specifiche sulla tollerabilità dell'azatioprina nel paziente anziano. Si raccomanda di utilizzare i dosaggi minimi del normale intervallo delle dosi (per i controlli ematologici vedere paragrafo 4.4). Qualora sia somministrato allopurinolo, ossipurinolo o tiopurinolo in concomitanza all'azatioprina, la dose dell'azatioprina deve essere ridotta a un quarto del dosaggio originale (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Possono essere necessarie settimane o mesi per osservare l'effetto terapeutico. Il farmaco può essere assunto per periodi prolungati salvo che il paziente non sia in grado di tollerarlo. In condizioni quali artrite reumatoide e talune malattie ematologiche il trattamento può essere interrotto dopo un certo periodo senza problemi. La sospensione dell'Azatioprina deve sempre essere graduale ed effettuata sotto stretto monitoraggio. La frattura della compressa rivestita con film dovrebbe essere evitata a meno che non sia necessaria per la sospensione graduale del farmaco (vedere paragrafi 4.4 e 6.6). Per un dosaggio appropriato a lungo termine, se necessario, si dovrebbe ricorrere a prodotti contenenti 25mg di azatioprina. **4.3 Controindicazioni** - Ipersensibilità all'azatioprina, alla 6-mercaptopurina (metabolita dell'azatioprina) o ad ognuno degli eccipienti. - Infezioni gravi. - Grave compromissione della funzione epatica o del midollo osseo. - Pancreatite. - Utilizzo di un qualsiasi vaccino vivo, in particolare BCG, vaiolo, febbre gialla. - Gravidanza, a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.6). - Allattamento (vedere paragrafo 4.6). **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso** L'uso delle compresse rivestite con film di azatioprina può comportare potenziali danni; le compresse quindi non vanno prescritte qualora non sia possibile monitorare adeguatamente il paziente per gli effetti tossici durante la durata del trattamento. - Durante le prime 8 settimane di trattamento deve essere effettuato un esame ematologico completo, comprensivo della conta piastrinica, almeno una volta alla settimana. Tali controlli devono essere più frequenti in caso di: • utilizzo di alti dosaggi • nei pazienti anziani • in caso di compromissione della funzione renale • in caso di compromissione della funzione epatica lieve-moderata (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2) • in caso di compromissione lieve-moderata della funzionalità del midollo osseo (vedere anche il paragrafo 4.2) • splenomegalia. La frequenza dei controlli ematologici può essere ridotta dopo otto settimane. È consigliabile un conteggio ematologico completo ogni mese o almeno ad intervalli non superiori ai tre mesi. I pazienti devono essere avvertiti di informare immediatamente il loro medico qualora osservino ulcerazioni della gola, febbre, infezioni, ematomi, sanguinamento o altri segni di soppressione midollare. - In particolare, nei pazienti con disfunzione epatica, la funzionalità del fegato deve essere controllata regolarmente. - Si richiede uno stretto monitoraggio ematologico qualora l'azatioprina sia somministrata insieme a: • allopurinolo, ossipurinolo o tiopurinolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5) • derivati dell'acido aminosalicilico, quali mesalazina, olsalazina o sulfasalazina (vedere paragrafo 4.5) • ACE inibitori, trimetoprim/sulfametossazolo, cimetidina o indometacina (vedere paragrafo 4.5) • farmaci con proprietà citostatiche/mielosoppressive (vedere paragrafo 4.5). - Circa il 10% dei pazienti è affetto da una deficienza di tiopurina-metiltransferasi (TMPT) a causa di un polimorfismo genetico. Essi quindi possono non essere in grado di metabolizzare completamente l'azatioprina. Di conseguenza, questi soggetti possono essere esposti ad un aumentato effetto mielotossico. Quindi occorre particolare cautela durante la somministrazione contemporanea di derivati aminosalicilati, compresa la sulfasalazina, che sono inibitori dell'enzima TMPT. Può essere utile la caratterizzazione fenotipica o genotipica del paziente prima della somministrazione del farmaco al fine di accertare una possibile deficienza di tiopurina-transferasi. - Pochi dati indicano che l'azatioprina non è efficace nei pazienti con deficienza ereditaria di ipoxantina-guanina-fosforibosil transferasi (Sindrome di Lesch-Nyhan). Perciò, l'azatioprina non va utilizzata in questi pazienti. - Se l'allopurinolo, l'oxipurinolo e/o il tiopurinolo vengono somministrati insieme all'azatioprina, il dosaggio dell'azatioprina deve essere ridotto ad un quarto della dose originale (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). - È necessaria particolare cautela quando l'azatioprina viene somministrata contemporaneamente ad agenti che agiscono sul sistema neuromuscolare quali tubocurarina o succinilcolina (vedere paragrafo 4.5). L'azatioprina può potenziare anche il blocco neuromuscolare prodotto dagli agenti depolarizzanti quali la succinilcolina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvisati di informare il loro anestesista in relazione al loro trattamento con azatioprina prima di un intervento chirurgico. - I parametri della coagulazione devono essere strettamente monitorati qualora anticoagulanti di tipo cumarinico siano somministrati unitamente all'azatioprina (vedere paragrafo 4.5). - La sospensione dell'azatioprina può comportare un grave peggioramento della condizione, ad esempio nel lupus eritematoso sistemico con nefrite, nella malattia di Crohn, nella colite ulcerosa o nell'epatite autoimmune. - La sospensione dell'azatioprina deve sempre avvenire in modo graduale ed effettuata sotto stretto monitoraggio. - Qualora vengano somministrati vaccini inattivati o tossoidi insieme all'azatioprina, la risposta immunitaria deve sempre essere controllata mediante la determinazione del titolo. - In pazienti sotto trattamento con azatioprina è stato registrato un incremento di tumori cutanei. Questi ultimi si sono sviluppati principalmente nelle aree di cute esposte al sole. I pazienti devono essere quindi avvertiti al fine di evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti e la loro cute deve essere esaminata ad intervalli regolari (vedere anche paragrafo 4.8). - Particolare cautela deve essere esercitata in pazienti con infezioni acute non trattate (vedere anche paragrafo 4.3). - I pazienti in trattamento concomitante con farmaci citotossici possono assumere l'azatioprina solo sotto supervisione. - Effetti sulla fertilità. È stato riscontrato un incremento della fertilità sia nei maschi che nelle femmine trattati con l'azatioprina dopo trapianto renale per l'eliminazione dell'insufficienza renale cronica. (per le misure contraccettive vedere paragrafo 4.6). **Nota per maneggiare il medicinale:** l'azatioprina è mutagena e potenzialmente cancerogena. Quando si maneggia questa sostanza occorre prendere precauzioni appropriate. Ciò è particolarmente importante per le operatrici sanitarie gravide (vedere paragrafo 6.6). Qualora il film di rivestimento della compressa debba essere rotto, occorre evitare che la polvere della compressa o l'area di frattura venga a contatto con la pelle (vedere paragrafi 4.2 e 6.6). **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** • L'allopurinolo, l'ossipurinolo e il tiopurinolo hanno un effetto inibitorio sul metabolismo dell'azatioprina attraverso il blocco dell'enzima xantinaossidasi. Di conseguenza se vengono somministrati allopurinolo, ossipurinolo e/o tiopurinolo in concomitanza all'azatioprina, la dose di quest'ultima deve essere ridotta ad un quarto di quella originale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). • Esistono prove cliniche che l'azatioprina antagonizza gli effetti dei miorellassanti non depolarizzanti quale il curaro, la d-tubocurarina e il pancuronio. Dati sperimentali confermano che l'azatioprina inverte il blocco neuromuscolare prodotto dalla d-tubocurarina e dimostrano che l'azatioprina potenzia il blocco neuromuscolare prodotto dalla succinilcolina (vedere paragrafo 4.4). • Qualora l'azatioprina venga assunta in concomitanza ad altri immunosoppressori quali la ciclosporina o il tacrolimus occorre prendere in considerazione il rischio di un'eccessiva immunosoppressione. • Sono state osservate interazioni tra l'azatioprina e l'infliximab nel trattamento della Malattia di Crohn. Nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con azatioprina è emerso un incremento transitorio dei livelli di 6-TGN (6-tioguanina nucleotide, un metabolita attivo dell'azatioprina) ed una riduzione della conta leucocitaria media nelle prime settimane dopo l'infusione dell'infliximab, con ritorno ai livelli precedenti dopo tre mesi. • C'è un rischio di un aumentato effetto mielosoppressivo dell'azatioprina, quale risultato dell'inibizione del suo metabolismo epatico, sia somministrata contemporaneamente a derivati aminosalicilati quali la olsalazina, la mesalazina e la sulfasalazina (vedere paragrafo 4.4). • È stato segnalato che la somministrazione dell'azatioprina in concomitanza con warfarin e fenprocumone ne inibisce l'effetto anticoagulante (vedere paragrafo 4.4). • La terapia concomitante con azatioprina e agenti con ACE-inibitori, trimetoprim/sulfametossazolo, cimetidina o indometacina, incrementa il rischio di soppressione midollare (vedere paragrafo 4.4). • La concomitanza con azatioprina e agenti con proprietà mielosoppressive /citotossiche può incrementare gli effetti mielotossici. Ciò si può verificare anche per terapie mielosoppressive terminate poco prima di iniziare il trattamento con azatioprina (vedere paragrafo 4.4). • È stato dimostrato che la furosemide riduce il metabolismo dell'azatioprina nei tessuti epatici umani *in vitro*. La rilevanza clinica di questo fenomeno non è nota. • L'attività immunosoppressiva dell'azatioprina può condurre ad una risposta atipica e potenzialmente pericolosa ai vaccini vivi e quindi, teoricamente, la somministrazione di vaccini vivi a pazienti in trattamento con azatioprina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). • È probabile una risposta ridotta ai vaccini uccisi, così come è stata osservata in pazienti sottoposti a vaccinazione anti-epatite B, trattati con una combinazione di azatioprina e corticosteroidi. Uno studio clinico di piccole dimensioni ha indicato che le dosi terapeutiche standard di azatioprina non interferiscono con la risposta al vaccino polivalente anti-pneumococco, come verificato sulla base della concentrazione media di anticorpi specifici anticapsulari (vedere paragrafo 4.4). **4.6 Gravidanza e allattamento** **Gravidanza** L'azatioprina non deve essere utilizzata durante la gravidanza senza un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafo 4.3). Negli studi sull'animale l'azatioprina si è rivelata teratogena ed embriotossica (vedere paragrafo 5.3). Dopo somministrazione alla madre, l'azatioprina ed i suoi metaboliti sono stati riscontrati in basse concentrazioni nel sangue fetale e nel liquido amniotico. In un certo numero di neonati, le cui madri avevano ricevuto azatioprina durante la gravidanza, è stata segnalata leucopenia e/o trombocitopenia. Durante la gravidanza è consigliabile un'attenta attenzione al monitoraggio ematologico della madre ed una riduzione della dose in caso di leucopenia. Devono essere intraprese misure contraccettive sia nel maschio che nella femmina in età fertile durante la terapia con azatioprina e per almeno tre mesi dopo la sospensione. Ciò è valido anche in pazienti con ridotta fertilità dovuta ad uremia cronica, dal momento che si ha un ritorno alla normale fertilità dopo il trapianto. È stato riportato che l'azatioprina interferisce con l'efficacia dei dispositivi intrauterini. Si raccomanda quindi di utilizzare altre o aggiuntive misure contraccettive. Dopo esposizione *in utero* all'azatioprina in combinazione con il prednisone, è stata osservata una temporanea riduzione della funzione immunitaria. Sono stati segnalati casi di ritardato accrescimento intrauterino e parto prematuro nelle pazienti in trattamento con azatioprina insieme al prednisolone. Le conseguenze a lungo termine di queste proprietà dell'azatioprina non sono note, anche se molti bambini esposti all'azatioprina durante la vita endouterina hanno raggiunto oggi l'età di 10 anni senza riportare alcun tipo di problema. **Allattamento** La 6-mercaptopurina, il metabolita attivo dell'azatioprina, è stata riscontrata nel colostro e nel latte materno di donne in trattamento con azatioprina. L'allattamento al seno e il concomitante uso di azatioprina sono controindicati (vedere paragrafo 4.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari** Non sono stati condotti studi sugli effetti dell'azatioprina sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati Approssimativamente il 15% dei pazienti ha la probabilità di sperimentare effetti indesiderati. Il tipo, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse può dipendere dalla dose di azatioprina e dalla durata della terapia, così come da patologie o terapie concomitanti. Il principale effetto indesiderato dell'azatioprina è una depressione della funzionalità del midollo osseo, dose-correlata e generalmente reversibile, che si manifesta come leucopenia, trombocitopenia e anemia. La leucopenia può insorgere in oltre il 50% di tutti i pazienti trattati con dosi convenzionali di azatioprina. Le altre manifestazioni della depressione midollare, quali la trombocitopenia, l'anemia, la macrocitosi o mutamenti del midollo osseo in senso megaloblastico insorgono meno frequentemente. I tipi e le frequenze degli effetti indesiderati dell'azatioprina sono riassunti nella seguente tabella. I casi riportati sono classificati come molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10), poco comuni (<1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), compresi i casi isolati.

Infezioni	Molto comuni	Nel 20% dei pazienti con omotraspianto (RH) renale
	Comuni	Suscettibilità alle infezioni nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale
	Poco comuni	In < 1% dei pazienti con artrite reumatoide (RA)
Neoplasie benigne e maligne	Comuni	In una percentuale fino al 2,8% dei pazienti con omotraspianto renale (in frequenza decrescente): carcinoma cutaneo a cellule squamose, linfoma non-Hodgkin, carcinoma della cervice, sarcoma di Kaposi, cancro vulvare.
	Poco comuni	Malattia linfoproliferativa post-trapianto
	Molto rari	Leucemia mieloide acuta e sindromi mielodisplasiche
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	Molto comuni	Leucopenia - in >50% dei pazienti con omotraspianto renale (significativa nel 16%) - nel 28% dei pazienti con artrite reumatoide - nel 15% dei pazienti con Malattia di Crohn.
	Comuni	Trombocitopenia, anemia. Leucopenia significativa nel 5,3% dei pazienti con artrite reumatoide.
	Rari	Granulocitopenia, pancitopenia ed anemia aplastica, anemia megaloblastica, ipoplasia eritroide.
	Poco comuni	Reazioni di ipersensibilità compresi malessere generale, ipotensione, vertigini, leucocitosi, esantema, nausea e vomito di grado severo, diarrea, febbre, rigidità, brividi, rash, mialgia, artralgia, vasculite, disfunzione renale, aumento di enzimi epatici.
Disturbi del sistema immunitario	Molto rari	Reazioni di ipersensibilità con esito letale
	Rari	Polmonite interstiziale (reversibile).
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici.	Molto comuni	Nausea e anoressia con vomito occasionale (12% nei pazienti con artrite reumatoide)
	Comuni	Pancreatite (0,2-8% molto comunemente nei trapianti d'organo e nei pazienti con Malattia di Crohn)
Disturbi gastrointestinali	Poco comuni	Steatorrea. Diarrea.
	Rari	Ulcera gastroduodenale, emorragia intestinale, necrosi o perforazione. Colite, diverticolite. Si tratta di complicanze che si riscontrano solo dopo il trapianto. La loro eziologia non è chiara. Comunque può giocare un ruolo il trattamento concomitante con steroidi.
	Comuni	Disfunzione epatica.
Disturbi epatobiliari	Comuni	Diverse patologie comprendenti colestasi, colangite distruttiva, dilatazione sinusoidale, peliosi epatica, fibrosi dello spazio di Disse, iperplasia rigenerativa nodulare nel 3-10% dei casi di omotraspianto renale.
	Poco comuni	Epatotossicità insorgente in <1% dei pazienti con omotraspianto renale
	Rari	Malattia epatica veno-occlusiva che mette in pericolo di vita
Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei	Poco comuni	Alopecia

Neoplasie benigne e maligne Sia nell'uso dopo il trapianto, sia in relazione alle altre indicazioni, sussiste un aumento del rischio di sviluppare tumori. Comunque, le dosi sono solitamente molto alte per l'indicazione correlata ai trapianti. Quindi, il rischio di sviluppo di neoplasie è più elevato quando il farmaco viene utilizzato nei pazienti trapiantati rispetto al suo utilizzo nelle altre indicazioni, sebbene il tipo di tumore non differisca in base alle indicazioni di utilizzo del farmaco. I tumori insorgono tipicamente in condizioni di immunosoppressione (indotta da oncovirus o dall'irradiazione naturale). **Disturbi del sangue e del sistema linfatico** La deficienza di TMPT, l'insufficienza epatica e renale costituiscono fattori predisponenti alla tossicità midollare dell'azatioprina. Sebbene gli effetti indesiderati a livello ematopoietico insorgano più frequentemente all'inizio del trattamento con azatioprina, sono state riportate anche effetti ad esordio tardivo. Si raccomanda perciò un accurato monitoraggio ematologico anche nei pazienti stabilmente in terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4). **Disturbi del sistema immunitario** Nel caso di una reazione di ipersensibilità, l'azatioprina va sospesa immediatamente e va istituita una terapia di supporto circolatorio che, se condotta in modo appropriato, consente il recupero completo nella maggioranza dei casi. Dopo una reazione di ipersensibilità al prodotto, l'azatioprina non deve essere nuovamente somministrata. **Disturbi gastrointestinali** I disturbi gastrointestinali possono essere ridotti mediante l'assunzione dell'azatioprina in dosi divise e/o durante i pasti. Va ricordato che una esacerbazione della diarrea in pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD) può essere correlata all'uso di azatioprina. **Disturbi epatobiliari** È stata descritta una malattia epatica veno-occlusiva, rara ma che può mettere in pericolo di vita, durante la somministrazione cronica dell'azatioprina, soprattutto nei pazienti trapiantati. In casi occasionali la sospensione dell'azatioprina consente un recupero temporaneo o permanente del fegato sia a livello istologico sia a livello sintomatologico. La colestasi e il peggioramento della funzionalità epatica sono solitamente reversibili con la sospensione della terapia con azatioprina. **Disturbi della pelle e dei tessuti sottocutanei** Talvolta, è stata descritta perdita di capelli in pazienti in trattamento con azatioprina da sola o in combinazione con altri farmaci immunosoppressori. Nella maggioranza dei casi questo sintomo scompare spontaneamente nonostante la prosecuzione della terapia. **4.9 Sovradosaggio** Sintomi: in caso di sovradosaggio, l'effetto più probabile è la soppressione midollare, che raggiunge il suo massimo livello fra il 9° e il 19° giorno dall'assunzione. I principali segni di soppressione midollare sono ulcerazione della gola, febbre e infezioni. Inoltre, possono insorgere ematomi, sanguinamento e stanchezza. È meno probabile che una dose singola molto elevata di azatioprina possa avere effetti tossici rispetto ad un sovradosaggio minore cronico (es. su prescrizione). Sebbene il miglioramento possa essere ritardato, solitamente interviene a partire dal 12° giorno dopo il sovradosaggio, a condizione che il paziente nel frattempo non abbia continuato l'assunzione di dosaggi elevati. **Trattamento:** non esiste un antidoto specifico per l'azatioprina. In caso di sovradosaggio occorre monitorare in particolare i parametri ematologici e la funzionalità epatica. È noto che l'azatioprina può essere dializzabile e nei casi gravi si può ricorrere alla dialisi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Gruppo farmacoterapeutico: altri agenti immunosoppressori. Codice ATC: L04AX01. L'azatioprina è utilizzata come antimetabolita immunosoppressore sia da sola o, più comunemente, in combinazione con altri farmaci (solitamente corticosteroidi) in grado di influenzare la risposta immunitaria. L'azatioprina è un derivato imidazolico della 6-mercaptopurina (6-MP). Viene rapidamente metabolizzata *in vivo* a 6-MP e 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo. La 6-MP attraversa rapidamente le membrane cellulari e viene convertita a livello intracellulare in una serie di tio-analoghi della purina, i quali comprendono come nucleotide attivo principale l'acido tiomosinico. L'attività dell'altro metabolita metilnitroimidazolo non è stata chiaramente definita. Comunque, in vari sistemi, esso sembra modificare l'attività dell'azatioprina in confronto a quella della 6-MP. L'azatioprina possiede sia un'attività sulla reazione immunitaria sia sulla crescita tumorale. Il suo ruolo principale è consistito nel sopprimere la risposta immunitaria. Il preciso meccanismo d'azione attraverso il quale si ottiene questo effetto non è noto. Tuttavia, sono stati suggeriti i seguenti meccanismi d'azione: i. La 6-MP, una volta rilasciata, agisce come antimetabolita delle purine. ii. Il possibile blocco di gruppi -SH mediante alchilazione. iii. L'inibizione di molte vie metaboliche che portano alla biosintesi dell'acido nucleico e quindi prevengono la proliferazione e l'attività delle cellule immunocompetenti (linfociti B e T). iv. Il danno all'acido desossiribonucleico (DNA) attraverso l'incorporazione di tio-analoghi della purina. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Dopo somministrazione orale l'azatioprina viene bene assorbita. Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 1-2 ore dall'assunzione di una dose. L'azatioprina si distribuisce rapidamente nell'organismo. L'emivita plasmatica è di 3-5 ore. Soltanto il 30% del farmaco è legato alle proteine plasmatiche. Il 12,5% entra nel liquido cerebrospinale. L'azatioprina viene estesamente metabolizzata ad acido 6-tioinosinico e in metilmercaptopurina-ribonucleotide, i quali in parte sono responsabili dell'attività del farmaco. L'effetto *in vivo* è complicato dall'azione del metil-nitroimidazolo, che è anche stato ritrovato. Fino al 50% di una dose viene escreto nelle urine durante le prime 24 ore dopo la somministrazione, di cui approssimativamente il 10% come sostanza imm modificata. Soltanto il 12,6% della dose viene escreto con le feci durante 48 ore. Non c'è evidenza di circolazione enteroepatica. Per i pazienti con ridotta funzionalità renale, potrebbe essere necessario ridurre i dosaggi, probabilmente a causa di una ridotta eliminazione dei metaboliti attivi dell'azatioprina. Il metabolismo dell'azatioprina è alterato anche nei pazienti con compromissione della funzione epatica. La sua conversione nella forma attiva è ridotta e, in particolare, la capacità di eliminare i metaboliti è diminuita (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La mercaptopurina, un metabolita dell'azatioprina, è stata identificata nel colostro e nel latte materno di donne in trattamento con azatioprina. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** In numerose specie animali è stata osservata teratogenicità o embriofetaleità, con vario grado di suscettibilità. Nei conigli, una dose di 5-15mg/kg/die somministrata dal 6° al 14° giorno di gravidanza ha prodotto anomalie scheletriche, nel topo e nel ratto, dosi di 1-2mg/kg/die dal 3° al 12° giorno si sono rivelate letali per l'embrione. L'azatioprina ha mostrato di possedere proprietà mutagene in numerose sperimentazioni *in vitro* e *in vivo*. In studi di carcinogenesi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto, l'azatioprina ha determinato un incremento nell'incidenza di linfosarcomi (topo) e di tumori epiteliali e carcinomi (ratto), a dosaggi fino a due volte il dosaggio terapeutico nell'uomo. **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, manitolo, amido di mais, povidone K25, sodio crosscaramelloso, fumarato sodio stearilico. **Rivestimento della compressa:** ipromellosa, macrogol 400. **6.2 Incompatibilità** Non applicabile. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce. **6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione** Blister in PVC/PVDC/alluminio 50 e 100 compresse. Scatola da 50 compresse, scatola da 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate. **6.6 Istruzioni per l'uso** Non c'è alcun rischio associato nel maneggiare le compresse con il rivestimento integro. In tal caso non sono necessarie precauzioni particolari. Comunque, gli agenti citotossici devono essere maneggiati in stretta conformità con le istruzioni qualora il personale sanitario abbia dovuto dividere le compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il medicinale inutilizzato, così come i materiali contaminati, devono essere temporaneamente conservati in contenitori chiaramente etichettati ed essere smaltiti in conformità alle normative locali. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** SOFAR SpA - via Isonzo 8 - 20135 Milano **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** "50mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL: AIC 037534017. "50mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL: AIC 037534020 **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Maggio 2007 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**